

Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria

Hormones of diagnostic value in Veterinary Medicine

R. MATAMOROS, M.V., M.Sc., Ph.D.; C. GOMEZ, M.V.; M. ANDAUR, T.M.

Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Católica de Temuco, Manuel Montt #56, Temuco, Chile.

e-mail: rmatamor@uct.cl

SUMMARY

As many areas of the veterinary medicine, clinical endocrinology has experienced significant advances in the knowledge of physiology, physiopathology and the diagnosis of diseases in domestic animals. The present review seeks to provide an up-to-date information of most currently used endocrine tests in a concise and practical way for the students of veterinary medicine that are in their clinical residence and for the colleagues that want more information on the understanding of physiologic conditions and the differential diagnosis between endocrine disorders and other pathologies.

Palabras claves: hormonas, medicina veterinaria.

Key words: hormones, veterinary medicine.

INTRODUCCION

En los últimos cuarenta años, la evaluación de la función endocrina ha presentado un avance extraordinario. La introducción del radioinmunoensayo y técnicas relacionadas (Enzima inmunoanálisis, Quimioluminiscencia y Electroquimioluminiscencia) han permitido medios altamente específicos y sensitivos para medir hormonas en suero, plasma, leche y otros líquidos corporales. Los inmunoensayos han ayudado a aumentar el conocimiento de eventos endocrinos y metabólicos que ocurren durante el estrés, enfermedades, ciclos reproductivos, crecimiento y desarrollo (Yalow & Berson, 1960; Midgley & col., 1969; Reimers & Lamb, 1991; Yalow, 1985; Norman & Litwack, 1987; Feldman & Nelson, 1996; Norris, 1997; Engelking, 2000). Las escuelas de medicina veterinaria, laboratorios de diagnóstico, médicos veterinarios de terreno y de clínica de pequeños animales, solicitan servicios de medición de hormonas en suero y

plasma de animales domésticos, de laboratorio y de zoológico para los siguientes propósitos: diagnosticar problemas de piel, enfermedades endocrinas y metabólicas como hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos, desbalances gonadales, infertilidad, etc., evaluar la seguridad de nuevos productos médicos para humanos y animales; y para investigar funciones endocrinas en estudios fisiológicos. Este artículo pretende entregar información actualizada sobre las pruebas endocrinas para evaluar las condiciones fisiológicas y las enfermedades más comunes en mascotas y animales de producción de una manera práctica para un mejor desempeño en el diagnóstico clínico veterinario.

PRINCIPIOS DEL INMUNOANÁLISIS. Los inmunoanálisis, en general, consisten de una reacción inmunológica en la que un antisuero específico (Ac) se une a un antígeno (la hormona, Ag) y un antígeno marcado (Ag*). El Ag, que está en un volumen específico de las soluciones estándar en un grupo de tubos en duplicado o en tubos donde se encuentra la muestra desconocida (también en duplicado) es químicamente idéntica o similar al Ag*, que se encuentra en una cantidad

fija. Después de incubar las soluciones, se separa la hormona unida al anticuerpo (tanto la marcada como la no marcada) de la fracción libre y se cuantifica la evidencia del marcaje (por ejemplo, radioactividad, reacción colorimétrica, etc.) en una de las fracciones (usualmente la fracción unida al anticuerpo). En las soluciones estándar y las muestras desconocidas la hormona no marcada compite con la hormona marcada por un número limitado de sitios de unión del anticuerpo. Debido a que las cantidades de Ac y el Ag^* son mantenidas constante en un inmunoanálisis, la inhibición de la unión Ag^* al Ac está relacionada a la concentración del Ag en las soluciones estándar y las muestras. Por lo tanto, la cantidad de hormona marcada (Ag^*), unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de hormona presente en las soluciones estándar y muestras desconocidas (Ag). Este proceso se puede ver como una simple competencia, es decir, a medida que la concentración de Ag aumenta en las soluciones estándar o las muestras, el porcentaje de Ag^* que se une al Ac disminuye. Entonces se genera una curva de inhibición de las soluciones estándar y así se determina la concentración de la hormona en la muestra desconocida (Reimers, 1984; Griffin & Ojeda, 1992).

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA MEDICION DE HORMONAS EN ANIMALES. A diferencia de otras hormonas, como la hormona del crecimiento y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), las hormonas de bajo peso molecular, como las iodotironinas, cortisol, esteroides reproductivos y la insulina usualmente presentan pocos obstáculos para su validación. Por ejemplo, la tiroxina es un aminoácido, el cortisol es un esteroide y la insulina presenta una corta secuencia de aminoácidos. La estructura molecular de la tiroxina y el cortisol son idénticas en todas las especies y la insulina varía ligeramente entre especies (Griffin & Ojeda, 1992; Clarenburg, 1992). Por lo tanto, estas hormonas pueden ser medidas en animales usando ensayos desarrollados originalmente para ser usados en humanos. Sin embargo, diferencias entre especies con relación al rango de referencia y a la composición del suero hacen necesario que

un ensayo que fue originalmente desarrollado para su uso en humanos deba ser validado (precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad) para su uso en animales e idealmente para las especies de animales que se desea analizar. A manera de ejemplo, las concentraciones de tiroxina, cortisol, estradiol y progesterona son más bajas en animales que en humanos, así que un laboratorio que use un kit comercial de inmunoanálisis en humanos, sin realizar las modificaciones respectivas, puede encontrar problemas de sensibilidad. El usuario que solicita el servicio endocrino debería asegurarse que el laboratorio respectivo haya validado adecuadamente los análisis de hormonas para una determinada especie.

Para todas las muestras sanguíneas, es una buena práctica separar el suero o plasma de la sangre total tan pronto como sea posible. Esto minimiza el riesgo de hemólisis. Aunque han habido estudios sobre estabilidad de hormonas en sangre en humanos existe poca investigación sobre la estabilidad de varias hormonas de origen animal. Ciertas hormonas que son bastante estables en humanos no lo son en muestras sanguíneas de animales. Por ejemplo, la sangre canina hemolizada metaboliza insulina rápidamente a cualquier temperatura (Reimers & col., 1982), por otra parte, la hemólisis afecta ligeramente los niveles de insulina en equinos solamente cuando la muestra es almacenada a temperatura ambiente y la hemólisis no afecta los niveles de insulina en sangre bovina (Reimers & col., 1991). La hemólisis no afecta los niveles sanguíneos de iodotironinas, cortisol, estradiol o testosterona en muestras provenientes de perros y otros animales domésticos. Sin embargo, la sangre no hemolizada proveniente de rumiantes, pero no de otras especies, rápidamente metaboliza progesterona (por eso la importancia de obtener suero lo más pronto posible), pero no afecta el nivel de cortisol (Owens & col., 1980; Vahdat & col., 1981; Oltner & Edqvist, 1982; Reimers & col., 1983).

HORMONAS DE UTILIDAD DIAGNOSTICA EN ANIMALES MAYORES. En animales de producción el principal interés con relación a la medición de hormonas es en reproducción animal.

Testosterona: La medición de testosterona es útil para determinar la madurez sexual (pubertad) en el macho, condiciones de criptorquidismo y tumores ováricos (Nachreiner, 1986; Hafez & Hafez, 2000). En el caso de la pubertad, las gonadotropinas estimulan cambios en las células intersticiales del testículo promoviendo la síntesis y secreción de testosterona. Previo a la pubertad, en el macho, como también en las hembras, y machos castrados, las concentraciones séricas de testosterona es bastante baja (Hafez & Hafez, 2000). Por lo tanto, en machos un aumento significativo de esta hormona puede ser usado como indicativo de inicio de la pubertad. En relación con el criptorquidismo se puede decir que en ciertas especies esta condición ocurre con relativa frecuencia. En equinos los animales criptorquídeos son un problema porque ellos continúan demostrando el comportamiento de un macho intacto. La identificación de esta alteración puede ser difícil debido a la poca información disponible en la anamnesis. Además, la liberación cíclica por episodios (alzas periódicas) en animales normales puede causar considerables variaciones en la concentración basal de testosterona (Cunningham, 1997). En lugar de medir niveles basales de testosterona para detectar animales criptorquídeos, se ha desarrollado una prueba denominada la prueba de respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o a la gonadotropina coriónica humana (hCG). Estas pruebas son buenos indicadores en la determinación de testosterona en animales castrados, potros normales y criptorquídeos. Se han desarrollado varios protocolos de administración, pero actualmente, en el equino, se utiliza el siguiente: se toma una muestra sérica basal, se administra hCG a 10,000 unidades/kg (IV) y luego se colectan muestras de suero post-hCG a los 30 y 60 minutos. Los resultados varían de acuerdo al inmunoanálisis utilizado y al laboratorio que realiza la prueba. Se pueden encontrar valores normales basales de alrededor de 3 nmol/L; 6 nmol/L a los 30 minutos y 8 nmol/L a los 60 minutos. Los machos castrados presentan niveles basales de

menos de 1 nmol/L y no muestran cambios significativos posteriores a la administración de hCG. Los potros criptorquídeos comienzan con valores basales alrededor de 2 nmol/L y presentan una respuesta a hCG similar a los potros normales (alrededor de 5 nmol/L en al menos una de las muestras post-hCG). La prueba de respuesta a GnRH es poco práctica en el equino debido al mayor costo (por la dosis utilizada). Esta prueba es usada más comúnmente en perros.

La determinación de testosterona también es útil en la evaluación de tumores de las células de la granulosa ovárica en yeguas. Concentraciones mayores a 2 nmol/L son comunes en yeguas con tumores de la célula de la granulosa. Los resultados de estos análisis brindan evidencia adicional de la existencia de esta enfermedad y la necesidad de una intervención quirúrgica.

Estrógenos: La identificación de compuestos producidos por la placenta o el feto, y no por la madre, tendría ventajas en el diagnóstico de gestación y como indicador de la viabilidad fetal en animales domésticos. La estrona es producida por el embrión bovino (Matamoros & col., 1994), y concentraciones de Sulfato de estrona (E_1S) aumentan en plasma materno desde aproximadamente el día 70 de gestación (Peters & Ball, 1995). Se ha determinado que una prueba de esta hormona es 100 por ciento exacta para diagnosticar preñez en plasma y leche a las 15 semanas de gestación. El problema principal es precisamente la posibilidad de realizarla en esta etapa de la gestación. El uso de esta técnica está restringida, por ahora, como prueba confirmatoria de la prueba de progesterona que se realiza a los 21-24 días. En cabras, la E_1S es producida en altas concentraciones alrededor del día 45 de gestación. En equinos, la E_1S se encuentra en altas concentraciones en suero y orina alrededor del día 100 de gestación (Roberts, 1986). Los estrógenos totales se han utilizado para determinar criptorquidismo en equinos. Debido a que la estrona es el principal estrógeno testicular producido por el equino, la E_1S es también útil para determinar criptorquidismo en estos animales (Nachreiner, 1986).

Progesterona: El diagnóstico exacto de gestación es de importancia crucial para un programa reproductivo. Por ejemplo, el productor debe saber, tan pronto como sea posible, si una vaca cubierta no está gestante para que pueda ser cubierta sin demora en el próximo celo. La observación del estro en 21 días después del servicio es una manera obvia de discriminar entre un animal gestante y otro que no lo está. Desafortunadamente, a la observación del estro no se le da la importancia que merece.

Se pueden encontrar valores altos de esta hormona alrededor del día 10 después de la ovulación y estos valores se mantienen, y no decaen como en el animal no gestante, alrededor del día 16 ó 17 del ciclo (Peters & Ball, 1995; Hafez & Hafez, 2000). Consecuentemente, en la vaca gestante, la concentración de progesterona en sangre o leche se mantiene alta alrededor de los días 21 y 24 después de la ovulación y esta será basal en un animal no gestante. Por lo tanto, una muestra tomada en este tiempo puede ser usada como diagnóstico de gestación. El desarrollo de ensayos inmunológicos rápidos y altamente sensitivos (RIA, ELISA y últimamente quimioluminiscencia) han permitido la explotación comercial de esta prueba. Sin embargo, la medición de progesterona, independientemente de la técnica usada, presenta desventajas. Debido a que la concentración de progesterona refleja la función del cuerpo lúteo y no la presencia del embrión, vacas que no estén gestantes pero presentan prolongaciones del ciclo por cualquier razón pueden ser diagnosticadas positivas. Además, una proporción importante de muertes embrionarias pueden ocurrir después del día 24 y, por lo tanto, el diagnóstico aunque inicialmente correcto no nos brinda información útil. Aproximadamente el 80-85% de los diagnósticos positivos entre los días 21 y 24 son exactos, es decir, el resultado final es el nacimiento de una cría. Un 15-20% de las vacas con niveles altos de progesterona no presentan una parición posterior, es decir, se convierten en falsos positivos. Por otro lado, el hallazgo de niveles bajos de progesterona entre los días 21 y 24 indican la ausencia de gestación en prácticamente el 100% de los casos. Es decir, la

prueba de progesterona es considerada una prueba altamente exacta para el diagnóstico de ausencia de gestación permitiendo un nuevo servicio en forma temprana (Bazer & col., 1994). A pesar de las desventajas de esta prueba, esta presenta la ventaja de facilidad de uso y la posibilidad de realizarla en forma más temprana en la gestación.

Uno de los métodos más exactos para determinar ciclicidad ovárica en animales sospechosos de presentar anestro es tomar muestras seriadas y determinar el nivel de progesterona (Hafez & Hafez, 2000). El intervalo del muestreo depende de la especie. Las muestras deberían ser obtenidas mensualmente para perras en anestro y semanalmente para yeguas, vacas, cerdas, ovejas y cabras en anestro. Altas concentraciones se presentan en la fase luteal y bajas concentraciones durante el estro. Estas bajas concentraciones persistirían en hembras con inactividad ovárica (anestro).

En el bovino, la medición de progesterona también es útil en el diagnóstico de quistes ováricos. Las vacas con quistes luteales presentan un nivel elevado de progesterona en el suero. Vacas con quistes foliculares producen bajos niveles de progesterona. La importancia de diferenciar ambos tipos de quistes ováricos es relativa ya que el régimen terapéutico puede ser el mismo (GnRH y la administración de PGF₂ 9 días después de la administración de GnRH) (Kesler & Garverick, 1982).

Iodotironinas: Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo en humanos incluyen amenorrea en mujeres y reducción de la libido y fertilidad en ambos sexos. En el equino, el hipotiroidismo es considerado poco común (Norris, 1997) (con un valor sérico menor a 10 nmol/L aproximadamente). En equinos adultos se puede presentar por destrucción de tejido glandular debido a la presencia de un tumor no funcional. En potros, se puede presentar el hipotiroidismo congénito (cretinismo), en el que los potros nacen con alteraciones musculoesqueléticas. En un estudio realizado en equinos, la tiroidectomía realizada a los 18 meses de edad disminuyó el deseo sexual y los animales presentaban

aletargamiento. Sin embargo, características del semen, histología testicular y la fertilidad fueron normales. Aunque una relación de causa y efecto no ha sido establecida en el equino, la evidencia clínica indica que la tiroides debería ser considerada como una causa de infertilidad si otras causas más evidentes han sido descartadas (Nachreiner, 1986).

HORMONAS DE UTILIDAD DIAGNOSTICA EN ANIMALES DE COMPAÑÍA. En los animales de compañía, la principal utilidad de la medición de hormonas está dada en aspectos reproductivos y alteraciones del metabolismo. Además, debido a que la alopecia es un signo común en la clínica de pequeños animales, y si bien es cierto que una de las mayores causas de este signo es el ectoparasitismo, existe una serie de condiciones, incluyendo las alergias e infecciones y alteraciones endocrinas, que deberían considerarse en un diagnóstico diferencial.

1. HORMONAS REPRODUCTIVAS. El uso de análisis de hormonas reproductivas en animales de compañía no es tan generalizado como en las especies mayores, como el bovino, donde el diagnóstico de gestación es posible analizando los niveles de progesterona. En la perra y la gata, es difícil diferenciar entre un animal gestante de uno que no lo está, sobre la base de las concentraciones de esteroides reproductivos. En estos animales, el análisis de hormonas reproductivas es realizado para confirmar que la castración en el macho haya sido realizada adecuadamente; la detección de tumores secretores de hormonas en ambos sexos, y la determinación de la ovulación para que la cruce o la inseminación artificial sea realizada en un tiempo óptimo (Johnston, 1995).

Infertilidad en el macho: La fertilidad en el perro o gato macho pueden ser congénitas o adquiridas (Wallace, 1992). Las posibles causas de infertilidad congénita incluyen alteraciones del axis hipotálamo-adenohipofisis-gonadas, alteraciones cromosomales y de diferenciación sexual, aplasia segmentaria de los ductos, criptorquidismo y defectos en la espermatogénesis

(Wallace, 1992). La infertilidad adquirida puede ser causada por hipertermia testicular, debido a una inflamación o factores ambientales, neoplasia testicular, infecciones del tracto reproductivo, alteraciones endocrinas, fármacos, exposición a toxinas o causas idiopáticas (Ellington, 1994). Las enfermedades endocrinas que están asociadas con la infertilidad son el hipotiroidismo y el hiperadrenocorticismo (Kemppainen & col., 1983; Root & Johnston, 1994). El diagnóstico de la infertilidad en el macho se basa en un examen físico completo, pruebas serológicas para *Brucella canis*, análisis de semen, biopsia testicular, y en el diagnóstico de enfermedades endocrinas como las mencionadas anteriormente.

Infertilidad en la hembra: Los problemas de fertilidad, debido a alteraciones hormonales, se pueden presentar en cualquier etapa del ciclo reproductivo en la hembra. Sin embargo, muchos de estos problemas, tales como el anestro prolongado, el estro persistente o el hiperplasia quística endometrial, son el resultado de un manejo inapropiado de la hembra y se pueden resolver con un programa reproductivo adecuado (Olson & col., 1982; Concannon, 1993).

Progesterona: El análisis de progesterona sérica puede realizarse en muestras seriadas para la determinación de la ovulación en la perra (Van Haaften & col., 1989; Feldman & Nelson, 1996). El día de la ovulación no puede ser determinado usando únicamente la citología vaginal. La citología puede indicar que la cornificación vaginal completa ha ocurrido, sin embargo, las células cornificadas persisten durante toda la etapa del estro sin dar una indicación del día de la ovulación o del mejor día para que se realice la cruce o la inseminación artificial. La concentración de progesterona comienza a aumentar en forma paralela al aumento de hormona luteinizante (LH), antes del pico de LH, que es el responsable de la ovulación (Concannon, 1993; Engelking, 2000). Para lograr altas tasas de concepción y mayor tamaño de camada, se recomienda que la cruce se realice aproximadamente dos a tres días posteriores al

día de la ovulación. Los animales que se consideran adecuados para el análisis de progesterona son aquellos que han entrado en la fase de proestro/estro y que comienzan a presentar una predominancia de células cornificadas en la citología vaginal. La determinación del día aproximado de la ovulación puede realizarse por medio de los niveles de progesterona sérica, porque la concentración de esta hormona aumenta 2 a 3 días antes de la ovulación (Nachreiner, 1996). En el día de la ovulación inducida por el pico de LH (cuya presentación es altamente variable, pero se considera como promedio el día 10 después del inicio del proestro), la luteinización preovulatoria de los folículos ováricos de la perra lleva a un incremento de la concentración sérica de progesterona de aproximadamente 12 a 30 nmol/L. Si la historia reproductiva previa es desconocida, la primera muestra de sangre debe ser obtenida a los 4-6 días después del inicio del proestro. Si las concentraciones en esta muestra son menos de 3 nmol/L, las próximas muestras deben ser tomadas cada tres días, hasta que una concentración interpretable sea detectada. En la actualidad la progesterona se mide por medio del radioinmunoanálisis (RIA) o por electroquimioluminiscencia realizados en laboratorios o por el uso de kits de enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) realizados en la consulta veterinaria. Las mediciones realizadas por inmunoensayos de laboratorio tienen ventajas sobre el ELISA, ya que los primeros dan un valor cuantitativo específico y objetivo en lugar de un valor semicuantitativo basado en la interpretación subjetiva de cambios de color (Nachreiner, 1996). Además, en caso de que se sospeche anestro prolongado, en nuestro laboratorio se ha visto que valores mayores a 3 nmol/L indican que la perra presentó estro y el dueño no la observó o el animal presentó un estro silente. Estos valores también indican la presencia de una ovariectomía incompleta (para esta condición también se puede medir estradiol).

Estradiol: La detección de niveles mayores a los valores basales de estradiol (40 pmol/L) en una perra o gata castrada indica que existe la

presencia de tejido ovárico residual activo (Feldman & Nelson, 1996). Asimismo, el tumor de células de Sertoli en el perro macho puede secretar grandes cantidades de estradiol y, por lo tanto, cuando se sospecha esta condición, el análisis de esta hormona o de estrógenos totales ayuda a confirmar el diagnóstico. Los tumores de células de Sertoli en perros viejos son difíciles de diagnosticar porque esta condición es similar a otras donde se presentan dermatosis, especialmente en las etapas tempranas. Los perros machos presentan valores de estradiol normalmente alrededor de 18 pmol/L. Cuando la concentración de esta hormona es alta (> 37 pmol/L), se sospecha de tumor de células de Sertoli. Sin embargo, una concentración normal no descarta la presencia de este tumor.

Testosterona: Esta hormona tiene un rango normal en el perro adulto de 5 a 15 nmol/L (Allen & England, 1993; Feldman & Nelson, 1996). En el macho castrado, el nivel de testosterona es de < 4 nmol/L. En el gato, el rango normal y la respuesta a la castración es similar (Gruffydd-Jones, 1993). Las pruebas de respuesta a GnRH y hCG han sido desarrolladas para diferenciar entre animales castrados y criptorquídeos (Romagnoli, 1991; Knol & col., 1993). Con relación a la prueba de respuesta a la GnRH se toma una muestra pre-inyección, se inyecta IV una dosis de 0,22 µg/kg de GnRH y se toman muestras a los 30 y 60 minutos posteriores a la inyección. Los valores normales promedio (dependiendo del laboratorio usado) son: pre-inyección, 7 nmol/L; 30 minutos, 12 nmol/L; y a los 60 minutos, 15 nmol/L. Los animales criptorquídeos presentan valores y respuestas similares. Los animales castrados en forma eficiente presentan niveles bajos de esta hormona y no muestran variación alguna después de la administración de GnRH.

2. HORMONAS Y DESORDENES DEL METABOLISMO

Hipotiroidismo canino. Se puede dividir el hipotiroidismo en tres categorías basado en el sitio de la enfermedad. Primario, en la glándula tiroides, es la forma más común (>95% de los

casos) (Panciera, 1998). Se debe usualmente a atrofia idiopática de la glándula o tiroiditis linfocítica mediada por el sistema inmune. Secundario y terciario, en la adenohipófisis e hipotálamo, respectivamente. Estas dos formas de hipotiroidismo son raras (juntos conforman menos del 5% de los casos). Se debe considerar que existen varios factores que afectan normalmente los niveles de las iodoironinas, como son la edad, el sexo, obesidad, fármacos y algunas enfermedades no relacionadas directamente con la glándula tiroidea (Kaptein & col., 1992; Griffin & Ojeda, 1992; Engelking, 2000). El hipotiroidismo es conocido en patología veterinaria como una condición que se diagnostica en exceso, en ocasiones haciéndola responsable de enfermedades dermatológicas alérgicas, infecciosas, parasitarias e inmunológicas (Panciera, 1998). El trastorno se produce principalmente por un déficit de la función tiroidea, donde se presentan lesiones cutáneas y signos generalizados. La razón principal por la que un perro con hipotiroidismo se presenta en la consulta veterinaria es por enfermedades de la piel, clásicamente caracterizadas por alopecia simétrica no prurítica, aunque las manifestaciones dermatológicas pueden variar bastante. El diagnóstico se confirma a través de análisis de laboratorio de rutina (por ejemplo, colesterol sérico) y pruebas de evaluación endocrina. Las concentraciones séricas de tiroxina, T4 (valor normal: > 20 nmol/L) y triiodotironina, T3 darán valores bajos, sin embargo, T4 es más útil que T3 para el diagnóstico dado que es más consistente en los resultados. La mayoría de la T3 se forma por monodeiodinización de T4 en tejidos extratiroideos como el hígado, riñón y músculo (St.Germain, 1994; Yeh, 2001). Además, la concentración sérica de T3 es un pobre indicador de función de la glándula tiroidea por la localización predominante de T3 dentro de las células, la cantidad mínima secretada por la tiroidea y secreción incrementada de T3 por la tiroidea cuando hay un daño progresivo de la glándula. Esencialmente, no hay diferencias en el promedio o rango de las concentraciones séricas de T3 entre perros sanos, perros con

hipotiroidismo y perros con el síndrome del enfermo eutiroides. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia (muestra de sangre se presenta lipémica) son hallazgos consistentes. Aproximadamente el 75% de los perros hipotiroideos presentan concentraciones elevadas de colesterol sérico (> 16 mmol/l ó 250 a 1000 mg/dl). Un hallazgo menos consistente es la anemia normocítica normocrómica (25% de los casos). El buen diagnóstico en hipotiroidismo no debe ser basado solamente en un nivel bajo en la concentración de T4 plasmático. Se debe considerar historia, examen físico y resultados de la patología clínica para apoyar el diagnóstico de hipotiroidismo o para adjudicar las manifestaciones clínicas a otras enfermedades y/o a la administración de fármacos. A continuación se presentan pruebas adicionales que se podrían realizar.

a) Determinación de TSH endógena: Es el método más moderno para determinar hipotiroidismos primarios o secundarios (Nachreiner & col., 1995). Los rangos de referencia para perros eutiroides normales es $0.06 - 0.32$ ng/ml. Perros con hipotiroidismo primario (la mayoría de los casos) presentan altas concentraciones de TSH y perros con hipotiroidismo secundario o terciario presentan niveles bajos de TSH. El análisis, basado en RIA, para la especie canina salió al mercado en la segunda mitad de 1996, por lo tanto, esta es un área donde se necesita más información sobre cuán sensitiva o específica es la prueba. Tampoco se sabe qué efectos pueden tener los fármacos en las concentraciones de TSH. Por ahora lo que se aconseja es usar esta prueba en combinación con la evaluación de T4 total o T4 libre. Un nivel bajo de T4 junto con un nivel alto de TSH confirma el diagnóstico de hipotiroidismo.

b) Determinación de T4 libre: En teoría, medir solamente la hormona biológicamente activa (fT4 a nivel celular) debería darnos más información que el valor de T4 total, y supuestamente no se vería afectada por problemas extratiroideos (Nelson & col., 1991). La hormona libre representa 0.1% del T4 total

(por ejemplo, un valor normal de T4 total es 20 nmol/L, mientras que un valor normal de T4 libre es de 20pmol/L). Pero tenemos que considerar lo siguiente: el método principal para determinar concentraciones de hormona tiroidea libre es la diálisis de equilibrio, un método costoso y difícil de realizar. Varios radioinmunoensayos para T4 libre han salido al mercado pero no son tan eficientes como el procedimiento de diálisis. Un método reciente llamado método de Nichols utiliza una técnica modificada de diálisis de equilibrio y parece ser mejor, pero sigue siendo bastante elevado el costo (Panciera, 1998). Además, la terapia prolongada con glucocorticoides o perros con hiperadrenocorticismismo pueden presentar valores bajos de T4 libre.

Hipertiroidismo felino. Es una enfermedad común en gatos adultos y viejos. La mayoría de los gatos con hipertiroidismo presentan hiperplasia adenomatosa de tiroides o adenoma benigno (Mooney, 2001). Menos del 5% de los gatos que presentan esta condición tienen adenocarcinomas malignos (Feldman & Nelson, 1996; Mooney, 1998).

Los signos clínicos más comunes son: pérdida de peso, vómito, diarrea, hiperactividad o aletargamiento, polifagia o anorexia. Las cardiomiopatías son comunes en estos animales debido al efecto de las iodotironinas sobre el corazón (Eckersall, 1993; Mooney, 2001). Debido a los signos clínicos tan variables, el hipertiroidismo debería ser evaluado en gatos viejos enfermos (Thoday & Mooney, 1992).

El diagnóstico de hipertiroidismo en gatos es sencillo en la mayoría de los casos. El nivel de T4 total está elevado (> 60 nmol/L, los valores normales presentan un rango de 12-50 nmol/L). La T4 es usualmente la única hormona evaluada ya que la medición de T3 es menos confiable y no ofrece ventajas sobre la T4. Incrementos moderados de enzimas hepáticas, como alaninoaminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), aspartatoaminotransferasa (AST), a menudo hacen sospechar de esta condición, ya que el exceso de concentración de las iodotironinas es tóxico para los hepatocitos (Mooney, 2001). Si se sospecha de hipertiroidismo en un gato senil y

los niveles de T4 están en el margen superior del rango normal, esta enfermedad no debe descartarse. Para confirmar o rechazar el diagnóstico en estos casos límite se puede esperar dos semanas y medir T4 nuevamente (hay una variación mayor a lo largo de un período de días que de un período de horas). Si aún así no se confirma el diagnóstico se puede realizar la prueba de supresión con T3 (Peterson & col., 1990). Esta prueba permite confirmar o rechazar el diagnóstico por hipertiroidismo en gatos con signos clínicos de la enfermedad y un nivel de T4 normal en el límite superior del rango de referencia.

Prueba de supresión con T3: Se colecta una muestra para T3 y T4 antes de administrar la hormona liotironina (T3, 25 microgramos del Laboratorio Chile, Cytomel® de SmithKline o Cytobin® de Nordon). La administración de liotironina es por vía oral (cada ocho horas en siete ocasiones) y se colecta una muestra de T4 y T3 cuatro horas después de la última dosis de T3. La liotironina suprime los niveles de T4 en gatos normales mediante retroalimentación negativa, pero no en gatos hipertiroides. Una desventaja de esta prueba es que los dueños no siempre administran en forma adecuada el tratamiento y el tiempo involucrado en el mismo (Mooney, 2001).

Hiperadrenocorticismismo en caninos. Es una patología producida por el exceso de glucocorticoides en el organismo que se manifiesta como una enfermedad sistémica con problemas cutáneos. Existen signos clínicos característicos: poliuria, polidipsia, polifagia y abdomen péndulo. Otros signos generales incluyen atrofia muscular, anestro, letargia y atrofia testicular (Cayzer & Jones, 1993). El exceso de cortisol produce efectos severos en la piel: atrofia epidérmica, hiperqueratosis, atrofia de la dermis adelgazamiento de las paredes de los vasos sanguíneos y aumento de su fragilidad (presencia de petequias, equimosis y retardo en la cicatrización de heridas). Es la endocrinopatía más frecuente en caninos y se caracteriza por ser apruriginosa en sus comienzos (Zerbe, 2000).

También se le conoce como enfermedad o síndrome de Cushing. La causa más frecuente, en nuestro medio, es la iatrogénica y se presenta en animales que han sido medicados con dosis excesivas o por tiempos prolongados para el tratamiento del prurito de cualquier etiología (Zenoble & Kemppainen, 1987; Moore & Hoenig, 1992). La segunda causa es el hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis (HDP), donde hay un exceso de secreción de hormona estimulante de la corteza adrenal (ACTH) que produce la hiperplasia adrenal bilateral con un exceso de producción de cortisol. En tercer lugar, está el tumor adrenocortical funcional (TAF) que segrega cortisol independientemente de la acción de la ACTH. Por último, existen pocos casos de secreción ectópica de ACTH que se observa en el linfosarcoma y neoplasias bronquiales (Peterson, 1984).

El diagnóstico se confirma a través de análisis de laboratorio de rutina que podrían ser sugerentes de esta patología como neutrofilia, linfopenia, eosinopenia. En la orina se observa proteinuria y glucosuria. La bioquímica sérica muestra hiperglicemia, aumentos moderados de colesterol, y de ALT. La FA está usualmente aumentada en perro y es la prueba bioquímica inicial más sensible para esta enfermedad. Esto es porque los corticoides inducen la producción de "FA-inducida por corticoide" en esta especie (Herrtage, 1998a). Sin embargo, un nivel normal de FA no excluye el diagnóstico de esta enfermedad e incrementos de esta enzima se presentan en otras condiciones patológicas. La FA puede estar ligeramente incrementada en gatos con hiperadrenocorticismismo debido a la colestasis (almacenamiento de glicógeno en el hígado). Sin embargo, debido a que esta enzima no es inducida por los corticoides en el gato, el valor es a menudo normal y valores altos no necesariamente sugieren hiperadrenocorticismismo.

Los niveles basales de T4 y T3 suelen ser bajos en el hiperadrenocorticismismo (síndrome del enfermo eutiroideo) (Ferguson & Peterson, 1992). Radiológicamente se observa hepatomegalia, osteoporosis en vértebras y costillas, calcificaciones en riñón, pulmón y piel (Peterson

& col., 1996). El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de las pruebas endocrinas de funcionalidad de la corteza adrenal:

a) Prueba de estimulación con ACTH: Usualmente esta prueba se realiza a las 8:00 ó 9:00 horas para minimizar las variaciones diurnas en las concentraciones de cortisol.

a. Se colecta muestra de sangre (suero o plasma heparinizado) para una concentración basal de cortisol.

b. Se inyecta ACTH: ACTH gel IM, 2.2 unidades/kg (dosis máxima 40 UI); Cosyntropin o Cortrosyn, 5 µg/kg IV (dosis máxima 250 µg) y en el caso del gato 125 µg/gato IV.

c. Se colecta muestra de sangre para medir niveles de cortisol post-ACTH, a las 2 horas en el caso del perro, y a 1 y 2 horas en el caso del gato (estos últimos presentan un tiempo de respuesta más variable). Si utiliza Cosyntropin o Cortrosyn, la muestra de sangre se colecta una hora después tanto en perros como gatos.

Un perro normal presenta concentraciones basales de cortisol del orden de 40-180 nmol/L y un valor de cortisol post-ACTH de 230-570 nmol/L (valores varían de acuerdo al laboratorio usado). Los animales con síndrome de Cushing presentan altos niveles de cortisol post-inyección (más de 700 nmol/L). Hay que tomar en cuenta que el estrés en cualquier especie puede causar un aumento moderado en los niveles de cortisol (300 nmol/L en caninos). Los pacientes que clínicamente presentan un hiperadrenocorticismismo iatrogénico se manifiestan al nivel de resultados de laboratorio con hipoadrenocorticismismo (debido a una atrofia de las glándulas adrenales por los corticoides exógenos).

b) Prueba de supresión con Dexametasona: Se basa en la inhibición que los glucocorticoides ejercen, a través de la retroalimentación negativa, sobre la hipófisis para disminuir la secreción de ACTH. Lo que se mide es el cortisol sérico.

a. Se colecta muestra de sangre (suero o plasma heparinizado) para una concentración basal de cortisol.

- b. Se inyecta Dexametasona a dosis bajas para el perro (IV, 0.01 mg/kg) o dosis altas para el gato (IV, 0.1 mg/kg).
- c. Se colecta muestra de sangre para medir niveles de cortisol post-Dexametasona a las 4 y 8 horas.

Un animal normal reaccionará a estas dosis de Dexametasona reduciendo (retroalimentación negativa) el nivel de cortisol a las 4 y 8 horas. Un animal con HDP o TAF no responderá al efecto negativo del glucocorticoide y el nivel de cortisol se mantendrá alto. Si un animal presenta una supresión temporal a las 4 horas pero "escapa" a la supresión a las 8 horas, nos permite sospechar un diagnóstico de HDP.

Hay que tomar en cuenta la siguiente aclaración: si el resultado de cualquiera de estas pruebas es normal, no podemos descartar la enfermedad con un 100% de certeza. En el perro la supresión con dosis baja de Dexametasona es 90-95% sensible y la estimulación con ACTH es sensible alrededor de 85% de los casos (Kaplan & col., 1995; van Liew & col., 1997). Las ventajas de la segunda prueba son: a) es más corto (2 horas vs 8 horas) y b) es la única prueba que es útil para diagnosticar el hiperadrenocorticismismo clínico iatrogénico (Dunn & col., 1995). En este caso, un nivel basal bajo de cortisol es observado junto con un cambio mínimo en la concentración después de la estimulación con ACTH. Estos pacientes pueden tener signos clínicos de hiperadrenocorticismismo, pero los resultados de laboratorio son consistentes con hipoadrenocorticismismo. Por lo tanto, la estimulación con ACTH es particularmente útil si estamos ante un paciente nuevo o que no sabemos qué fármacos ha recibido. En resumen, es mejor realizar ambas pruebas para diagnosticar hiperadrenocorticismismo. Algunos autores recomiendan realizar estas pruebas en días separados o en combinación (Feldman, 1985; Rijnberk & col., 1988).

c) Prueba de ACTH endógena: Esta es una prueba discriminatoria ideal. Si el animal tiene HDP, los niveles de ACTH estarán elevados. Si el animal tiene TAF, los niveles de ACTH estarán bajos, ya que las concentraciones altas de cortisol

inhiben por retroalimentación negativa la liberación de ACTH por parte de la adenohipófisis.

Desafortunadamente, hay que tomar en cuenta que en algunas ocasiones podemos obtener resultados de poco valor diagnóstico, ya que la secreción episódica de ACTH en el perro normal se superpone con los valores de perros con hiperadrenocorticismismo. Además, la ACTH es poco estable y se necesitan cuidados especiales para recolectar la muestra. Se colecta la muestra en tubos conteniendo EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y se centrifuga inmediatamente. Posteriormente se coloca el sobrenadante en tubos plásticos y se congela o se mantiene refrigerada la muestra con paquetes de gel congelado en un recipiente aislante para el envío inmediato al laboratorio. La cantidad mínima de muestra es de 1 ml. Si la muestra está hemolizada no se puede realizar la prueba. Finalmente, el análisis de ACTH debe ser validado para su uso en caninos (Herrtage, 1998a).

Hipoadrenocorticismismo en caninos. Es un síndrome que resulta de la secreción deficiente de mineralocorticoide y/o gluco-corticoide de la corteza adrenal. La destrucción de más del 90% de ambas cortezas adrenales causa una deficiencia clínica de las hormonas adrenocorticales y se denomina hipoadrenocorticismismo primario o enfermedad de Addison. Se considera secundario cuando es causado por una deficiencia de la ACTH, lo que lleva a una atrofia de la corteza adrenal y una disminución en la secreción de glucocorticoides (Ahlgren & Bamberg-Thalen, 1993; Herrtage, 1998b).

El hipoadrenocorticismismo es considerado raro en perros, pero se piensa que ocurre más frecuentemente de lo que se reconoce. Es mucho menos común que el síndrome de Cushing. La enfermedad de Addison es muy rara en gatos (sólo una decena de casos han sido reportados en el mundo). La atrofia adrenocortical idiopática es la causa más común en el perro (se piensa que es inmunomediada). Existe una predisposición en hembras de edad joven a adulta. En algunos casos esta condición es una complicación del tratamiento con mitotano para tratar el hiperadrenocorticismismo (Feldman & Nelson, 1996).

Los signos clínicos de hipoadrenocorticismismo primario varían de moderado a severo con progresión aguda o crónica. El hipoadrenocorticismismo crónico es mucho más común que la enfermedad aguda en el perro (Herrtage, 1998b; Kelch y col., 1998).

El diagnóstico inicial se realiza a través de análisis de laboratorio de rutina que podrían ser sugerentes de esta patología, como por ejemplo, hematología (linfocitosis, eosinofilia, anemia moderada no regenerativa, normocítica y normocrómica); bioquímica sanguínea (azotemia, hiponatremia e hiperkalemia, hipocloremia, hipercalcemia e hipoglicemia y una leve a moderada acidosis metabólica). La hiperkalemia disminuye la conducción cardíaca, lo que se manifiesta en el electrocardiograma (ECG) con bradicardia y ausencia de la onda P (Herrtage, 1998b). El ECG también puede ser usado para monitorear el paciente durante el tratamiento, porque una mejora en el ECG sugiere una reducción en las concentraciones séricas de potasio (Ahlgren & Bamberg-Thalen, 1993; Melián & Peterson, 1996).

El diagnóstico definitivo se realiza a través de pruebas endocrinas como la prueba de estimulación con ACTH. Esta prueba es la más usada para confirmar la presencia de hipoadrenocorticismismo. La preparación intravenosa de ACTH sintética, debería ser usada porque la absorción de productos de deposición como el ACTH gel no es confiable, particularmente en pacientes con hipotensión severa.

Usualmente esta prueba se realiza a las 8:00 ó 9:00 horas para minimizar las variaciones diurnas en las concentraciones de cortisol. Sin embargo, en una situación de emergencia, en la cual tenemos un paciente con hipoadrenocorticismismo, la prueba puede ser realizada en cualquier momento. Se realiza de la siguiente forma:

- Se colecta muestra de sangre (suero o plasma heparinizado) para una concentración basal de cortisol.
- La dosis para el perro es 5 µg/kg IV (dosis máxima 250 µg, en perros >5 kg.; solamente 125 µg en perros <5 kg.) y para gatos es 125 µg/gato IV.
- Se colecta, una hora después, una muestra de sangre para medir niveles de cortisol post-ACTH.

En perros con hipoadrenocorticismismo, las concentraciones basales de cortisol están bajas con una respuesta leve o nula a ACTH. Sin embargo, la prueba de ACTH no distingue entre hipoadrenocorticismismo primario y el hipoadrenocorticismismo secundario, debido a falla de la hipófisis o el hiperadrenocorticismismo iatrogénico provocado por la administración inadecuada de glucocorticoides.

Otra prueba útil es la determinación de la ACTH endógena. Concentraciones plasmáticas de ACTH son útiles para distinguir el hipoadrenocorticismismo primario del secundario, pero el manejo de la muestra es bastante riguroso (ver hiperadrenocorticismismo). Los perros con la condición primaria tienen concentraciones de ACTH bastante elevadas, mientras que animales con la condición secundaria presentan concentraciones de ACTH bajas o no detectables.

Diabetes mellitus canina. Diferenciar entre hiperglicemia por diabetes *mellitus* y la asociada a estrés u otras causas es muy poco probable con una sola muestra de glucosa (Doxey y col., 1985; Engelking, 1997a). Animales con diabetes *mellitus* presentan una hiperglicemia persistente y marcada (sobre 14 mmol/L), mientras que los animales con estrés presentan un aumento moderado (Feldman & Nelson, 1996). Un paso importante es averiguar si existe glucosuria y cetonuria. Si la cetonuria está presente, probablemente es diabetes. Si uno observa una glucosuria marcada, esto apoya el diagnóstico de diabetes, ya que significa que la glucosa sanguínea ha estado por encima del umbral renal (12-15 mmol/L) por el tiempo que la orina se ha acumulado en la vejiga urinaria. Sin embargo, algunos animales con prolongado estrés pueden presentar una glucosuria moderada. Como recomendación general se aceptan concentraciones de glucosa de hasta 10 mmol/L para perros, bovinos y equinos bajo estrés. En el caso de los gatos bajo estrés se aceptan valores de hasta 20 mmol/L.

Causas de hiperglicemia persistente: Diabetes *mellitus* (tipo I); resistencia a insulina (diabetes *mellitus* tipo II); debido principalmente a hiperadrenocorticismismo, obesidad, exceso de progesterona (por ejemplo, acetato de

medroxiprogesterona); aumento en los niveles de hormona del crecimiento (por acromegalia, o administración excesiva de progesterona). Causas de hiperglicemia temporal: estrés (especialmente en gatos), principalmente por catecolaminas y glucocorticoides; postpandrial; animales moribundos; o causas iatrogénicas (administración de glucosa, glucocorticoides, ketamina, progesterona) (Eigenmann & Venker-van Haagen, 1981; McCann & col., 1987; Selman & col., 1994; Hoenig, 1995; Lutz, 1995; Graham, 1998).

Entre los signos clínicos se pueden enumerar la poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, intolerancia al ejercicio, disminución de la actividad, aliento cetónico, infecciones recurrentes (del tracto urinario, conjuntivitis), cataratas y hepatomegalia. Un número bajo de perros diabéticos se presentan deprimidos, con anorexia y vómito además de la poliuria y polidipsia (Hoenig, 1995; Engelking, 1997b; Graham, 1998). Estos animales generalmente presentan cetoacidosis y requieren de cuidados intensivos.

Las alteraciones de laboratorio comúnmente observadas con diabetes mellitus son:

- Hiperglicemia persistente y marcada, glucosuria marcada y cetonuria.
- Hipercolesterolemia (no específica de esta enfermedad).
- Aumento en los niveles de fructosamina (albúmina glicosilada, rango normal: <300 mmol/L).
- Disminución de cloro y sodio en sangre debido principalmente al efecto diurético osmótico de la glucosuria.
- Aumento de enzimas hepáticas (FA, AST, ALT).
- Azotemia (aumento de urea y creatinina) usualmente prerenal debido a la deshidratación asociada al vómito y pérdida renal de agua.

La determinación de fructosamina sérica se utiliza para distinguir entre hiperglicemia inducida por el estrés y la hiperglicemia por diabetes *mellitus* en el momento del diagnóstico o durante la monitorización de la insulino-terapia (Reusch & col., 1993). La fructosamina se forma

mediante la glucosilación no enzimática irreversible de proteínas séricas como la albúmina. Debido a la vida media de la albúmina, la concentración de fructosamina refleja alteraciones en la concentración de glucosa de 1 a 3 semanas. Este período relativamente corto presenta una ventaja en detectar una alteración en el nivel glicémico más rápidamente que otros elementos glicosilados como la hemoglobina (Reusch & col., 1993; Jensen, 1994). En nuestro laboratorio se utiliza el método colorimétrico usando el cloruro de tetrazolium nitroazul. Aunque existe una relación lineal entre proteína sérica y fructosamina, la disminución en fructosamina sérica inducida por hipoproteinemia sólo es clínicamente relevante con una hipoalbuminemia severa. El rango de referencia en nuestro laboratorio es < 300 mmol/L.

La prueba de tolerancia a glucosa se ha recomendado para casos dudosos (Mattheeuws & col., 1984a; Mattheeuws & col., 1984b). En nuestra experiencia, esta prueba no se necesita realizar en animales con hiperglicemia moderada (menos del umbral renal de 10-12 mmol/L) y que no muestren signos clínicos de diabetes. Esta prueba es útil para evaluar perros en los que su condición diabética ha mejorado o se han estabilizado (pero la medición de fructosamina es más adecuada y más fácil de llevar a cabo). La prueba consiste en administrar IV 1 g de glucosa por kg de peso corporal (solución al 40% o 50% en 30 segundos). Se obtienen muestras de sangre (en vena diferente a la usada para la administración) en tubos con fluoruro de sodio antes e inmediatamente después de la administración de glucosa y subsecuentemente a intervalos de 15, 30, 60 y 120 minutos. En animales saludables, se retorna a niveles basales de la concentración de glucosa dentro de las dos horas de administración de esta solución. En animales diabéticos el retorno es más lento.

Problemas de piel asociados a desbalance gonadal en caninos. El desbalance gonadal es un término clínico bastante discutible, ya que la causa endocrinológica precisa no está completamente dilucidada. Esta alteración se presenta como un trastorno cutáneo no

pruriginoso relacionado con alteración entre los niveles de progesterona, testosterona y estrógenos. Las pruebas diagnósticas precisas no existen y la única forma de llegar a un diagnóstico definitivo es a través de la castración o suplemento con hormonas gonadales. Las relaciones entre las diferentes hormonas gonadales aseguran una funcionalidad correcta de la piel y del aparato pilosebáceo. Los síntomas en la dermatología clínica pueden deberse a aumentos o disminuciones en su concentración sérica, la falta de sus receptores cutáneos o bien a problemas en el metabolismo cutáneo de estas hormonas (Medleau, 1989; Chalmers & Medleau, 1990).

Se deben diferenciar los cuadros clínicos que presentan hembras y machos. En las hembras se describen dos patologías: el hiperestrogenismo (desbalance ovárico tipo I) y el hipoestrogenismo (desbalance ovárico tipo II). En el macho se presentan patologías diversas, tales como el tumor de células de Sertoli (hiperestrogenismo), tumor de células de Leydig (hiperandrogenismo), dermatosis sensible a la castración y dermatosis que responde a la testosterona (hipoandrogenismo) (Chalmers & Medleau, 1990).

El desbalance ovárico tipo I se confirma a través de la medición de estrógenos que generalmente se presentan elevados y la detección ecográfica de quistes o tumores ováricos. El desbalance ovárico tipo II no tiene un método diagnóstico definitivo. El único camino es la evaluación a la respuesta terapéutica, historia y signos clínicos. En el macho, el tumor de células de Sertoli puede detectarse por examen físico (diagnóstico de tumor testicular por palpación o ecografía del testículo escrotal o retenido) y detección de niveles elevados de estrógenos. El síndrome de hiperandrogenismo se diagnostica a través del tumor testicular (por palpación o ecografía) y detección de niveles elevados de testosterona.

Como se puede apreciar, la endocrinología veterinaria es un tema fascinante y complejo que requiere de conocimientos no sólo de medicina interna sino que también sobre bioquímica, anatomía, fisiología y patología clínica veterinaria.

RESUMEN

Como muchas áreas de la medicina veterinaria, la endocrinología clínica ha experimentado importantes avances en el conocimiento de la fisiología, fisiopatología y el diagnóstico de las enfermedades en los animales domésticos. La presente revisión pretende entregar la información disponible, en la actualidad, de las pruebas endocrinas más relevantes de una manera concisa y práctica, tanto para los estudiantes de medicina veterinaria que están en su etapa de residencia clínica, como para los colegas que deseen más información sobre la determinación de condiciones fisiológicas y el diagnóstico diferencial entre alteraciones endocrinas y otras patologías.

BIBLIOGRAFIA

- AHLGREN, M., B. BAMBERG-THALEN. 1993. Hypoadrenocorticism in the dog. *E. J. Comp. Anim. Prac.* 3: 62-68.
- ALLEN, W. E., G. C. W. ENGLAND. 1993. Reproductive endocrinology of the dog. In: *Manual of Small Animal Endocrinology*. Hutchison, M. (ed.). British Small Animal Veterinary Association, Gloucestershire, United Kingdom. pp. 121-126.
- BAZER, F. W., T. L. OTT, T. E. SPENCER. 1994. Pregnancy recognition in ruminants, pigs, and horses: signals from the trophoblast. *Theriogenology* 41: 79-94.
- CAYZER, J., B. R. JONES. 1993. Canine hyperadrenocorticism. *N. Z. Vet. J.* 41: 53-68.
- CHALMERS, S. A., L. MEDLEAU. 1990. Identifying and treating sex-hormone dermatoses in dogs. *Vet. Med.* 14: 1317-1324.
- CLARENBURG, R. 1992. *Physiological chemistry of domestic animals*. Mosby, St. Louis, MO, USA.
- CONCANNON, P. W. 1993. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *J. Reprod. Fert. (Suppl.)* 47: 3-27.
- CUNNINGHAM, J. G. 1997. *Textbook of veterinary physiology*. 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, USA.
- DOXEY, D. L., E. M. MILNE, C. P. MACKENZIE. 1985. Canine diabetes mellitus: a retrospective survey. *J. Small Anim. Prac.* 26: 555-561.
- DUNN, K. J., M. E. HERRTAGE, J. K. DUNN. 1995. Use of ACTH stimulation tests to monitor the

- treatment of canine hyperadrenocorticism. *Vet. Rec.* 137: 161-165.
- ECKERSALL, P. D. 1993. Laboratory assessment of endocrine function. In: *Manual of Small Animal Endocrinology*. Hutchison, M. (ed.). British Small Animal Veterinary Association, Gloucestershire, United Kingdom. pp. 207-215.
- EIGENMANN, J. E., A. J. VENKER-VAN HAAGEN. 1981. Progestagen-induced and spontaneous canine acromegaly due to reversible growth hormone overproduction: clinical picture and pathogenesis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17: 813-822.
- ELLINGTON, J. E. 1994. Diagnosis, treatment, and management of poor fertility in the stud dog. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Animal)*. 9: 46-53.
- ENGELKING, L. R. 1997a. Physiology of the endocrine pancreas. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Animal)*. 12: 224-229.
- ENGELKING, L. R. 1997b. Biochemical and physiological manifestations of acute insuline withdrawal. *Sem. Vet. Med. Surg. (Small Animal)*. 12: 230-235.
- ENGELKING, L. R. 2000. Metabolic and endocrine physiology. Teton NewMedia. Wyoming, USA.
- FELDMAN, E. C. 1985. Evaluation of a combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test in dogs with hyperadrenocorticism. *J.A.V.M.A.* 187: 49-53.
- FELDMAN, E. C., R.W. NELSON. 1996. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, USA.
- FERGUSON, D. C., M. E. PETERSON 1992. Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1636-1640.
- GRAHAM, P. A. 1998. Canine diabetes mellitus. En: *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2nd ed. (Torrance, A.G., Mooney, C.T. eds.) British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom. pp. 83-96.
- GRIFFIN, J. E., S. R. OJEDA. 1992. Textbook of Endocrine Physiology, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom. pp. 61-74.
- GRUFFYDD-JONES, T. J. 1993. Reproductive endocrinology of the cat. In: *Manual of Small Animal Endocrinology*. Hutchison, M. (ed.). British Small Animal Veterinary Association, Gloucestershire, United Kingdom. pp. 143-152.
- HAFEZ, E. S. E., B. HAFEZ. 2000. Reproduction in Farm Animals, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, USA. pp. 33-54.
- HERRTAGE, M. E. 1998a. Canine hyperadrenocorticism. In: *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2nd ed. (Torrance, A.G. & Mooney, C.T. (eds.). British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom. pp. 55-73.
- HERRTAGE, M. E. 1998b. Hypoadrenocorticism. In: *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2nd ed. (Torrance, A.G. & Mooney, C.T. (eds.). British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom. pp. 75-82.
- HOENIG, M. 1995. Pathophysiology of canine diabetes. *Vet. Clin. N. Am. (Small Animal Practice)*. 25: 553-561.
- JENSEN, A. L. 1994. Serum fructosamine as a screening test for diabetes mellitus in non-healthy middle-aged to older dogs. *J.A.V.M.A.* 41: 480-484.
- JOHNSTON, S. D. 1995. Breeding management of the bitch. En: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. Ettinger, SJ & Feldman, E. C. (eds.) Philadelphia, PA. W.B. Saunders. pp. 1604-1606.
- KAPLAN, A. J., M. E. PETERSON, R. J. KEMPPAINEN. 1995. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J.A.V.M.A.* 207: 445-451.
- KAPTEIN, E. M., G. E. MOORE, D. C. FERGUSON, M. HOENIG. 1992. Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology* 130: 1669-1679.
- KELCH, W. J., C. A. SMITH, R. C. LYNN, J. C. NEW. 1998. Canine hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Small Animal Practice* 20: 921-935.
- KEMPPAINEN, R. J., F. N. THOMPSON, M. D. LORENZ, J. F. MUNNELL, P. K. CHAKRABORTY. 1983. Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *J. Endocrinol.* 96: 293-302.
- KESLER, D. J., H. A. GARVERICK. 1982 Ovarian cysts in dairy cattle. A review. *J. Anim. Sci.* 55: 1147-1160.
- KNOL, B. W., S. J. DIELEMAN, M. M. BEVERS, W. E. VAN DEN BROM. 1993. GnRH in the male dog: dose-response relationships with LH and testosterone. *J. Reprod. Fert.* 46: 159-161.
- LUTZ, T. A. 1995. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Vet. Clin. N. Am. (Small Animal Practice)*. 25: 527-552.
- MATAMOROS, R. A., L. CAAMANO, S. LAMB, T. J. REIMERS. 1994. Estrogen production by bovine binucleate and mononucleate trophoblastic cells *in vitro*. *Biol. Reprod.* 51 (3): 486-492.

- MATTHEEUWS, D., R. ROTTIERS, D. BAEYENS, A. VERMEULEN. 1984a. Glucose tolerance and insulin response in obese dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20:287-293.
- MATTHEEUWS, D., R. ROTTIERS, J. J. KANEKO, A. VERMEULEN. 1984b. Diabetes mellitus in dogs: Relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. *Am. J. Vet. Res.* 45: 98-103.
- McCANN, J. P., N. ALTSZULER, J. HAMPSHIRE, P. W. CONCANNON. 1987. Growth hormone, insulin, glucose, cortisol, luteinizing hormone, and diabetes in beagle bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Acta Endocrinol.* 116: 73-80.
- MEDLEAU, L. 1989. Sex hormone-associated endocrine alopecias in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 25: 689-694.
- MELIÁN, C., M. E. PETERSON. 1996. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 37: 268-275.
- MIDGLEY, A. R., G. D. NISWENDER, R. W. REBAR. 1969. Principles for the assessment of radioimmunoassay methods (precision, accuracy, sensitivity, specificity). In: Karolinska Symposia on research methods in reproductive Endocrinology. Diczfalusy, A. (ed.). Karolinska Institute, Estocolmo, Sweden. pp. 163-180.
- MOONEY, C.T. 1998. Feline hyperthyroidism. In: Manual of Small Animal Endocrinology. 2nd ed. Torrance, A.G. & Mooney, C.T. (eds.). British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom. pp. 115-126.
- MOONEY, C. T. 2001. Hipertiroidismo felino: puesta al día. *Waltham Focus.* 11: 18-23.
- MOORE, G. E., M. HOENIG. 1992. Duration of pituitary and adrenocortical suppression after long-term administration of antiinflammatory doses of prednisone in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53: 716-720.
- NACHREINER, R. F. 1986. Laboratory Endocrine Diagnostic Procedures in Theriogenology. In: Current Therapy in Theriogenology. Morrow, D.A., (ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 15-20.
- NACHREINER, R. F. 1996. New canine same-day progesterone test. *Vet. Diag. Newsletter.* 13, (2): pp 2-3.
- NACHREINER, R. F., M. FORSBER, C. A. JOHNSON, K. R. REFSAL. 1995. Validation of an assay for canine TSH (cTSH). *J. Vet. Int. Med.* 9: 184.
- NELSON, R. W., S. L. IHLE, E. C. FELDMAN, G. D. BOTTOMS. 1991. Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *J.A.V.M.A.* 198: 1401-1407.
- NORMAN, A. W., G. LITWACK. 1987. Hormones. Academic Press, New York. pp. 1-46.
- NORRIS, D. O. 1997. Vertebrate endocrinology. 3rd ed. Academic Press, San Diego, CA, USA.
- OWENS, R. E., D. T. ATKINS, C. H. RAHE, J. L. FLEEGER, P. G. HARMS. 1980. Time-dependent loss of radioimmunoassayable levels of progesterone following ambient temperature incubation of heparinized bovine blood. *Theriogenology* 13: 305-309.
- OLSON, P. N., R. A. BOWEN, M. BEHRENDT, J. D. OLSON, T. M. NETT. 1982. Concentration of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus. *Biol. Reprod.* 27: 1196-1206.
- OLTNER, R., L. E. EDQVIST. 1982. Changes in plasma progesterone levels during storage of heparinized whole blood from cow, horse, dog and pig. *Acta Vet. Scand.* 23: 1-8.
- PANCIERA, D. L. 1998. Canine hypothyroidism. In: Manual of Small Animal Endocrinology. 2nd ed. Torrance, A.G., Mooney, C.T. (eds.). British Small Animal Veterinary Association, United Kingdom. pp. 103-113.
- PETERS, A. R., P. J. H. BALL. 1995. Reproduction in Cattle. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom. pp. 106-126.
- PETERSON, M. E. 1984. Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 14: 731-749.
- PETERSON, M. E., T. K. GRAVES, D. A. GAMBLE. 1990. Triiodothyronine (T3) suppression test. An aid in the diagnosis of mild in cats. *J. Vet. Int. Med.* 4: 233-238.
- PETERSON, M. E., P. P. KINTZER, P. H. KASS. 1996. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hyperadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J.A.V.M.A.* 208: 85-91.
- REIMERS, T. J., J. P. MCCANN, R. G. COWAN, P. W. CONCANNON. 1982. Effects of storage times and temperatures, hemolysis, and freezing and thawing on concentrations of T4, cortisol, and insulin in blood samples from dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 170: 509-516.
- REIMERS, T. J., J. P. MCCANN, R. G. COWAN. 1983. Effects of storage times and temperatures on T3, T4, LH, prolactin, insulin, cortisol and progesterone concentrations in blood samples from cows. *J. Anim. Sci.* 57: 683-691.
- REIMERS, T. J. 1984. Laboratory Training Manual on Radioimmunoassay in Animal Reproduction.

- FAO/IAEA division, Technical reports series No. 233. pp. 85-111.
- REIMERS, T. J., S. V. LAMB. 1991. Radioimmunoassay of hormones in laboratory animals for diagnostic & research. *Lab Animal*. 12: 32-38.
- REIMERS, T. J., S. V. LAMB, S. A. BARTLETT, R. A. MATAMOROS, R. G. COWAN, J. S. ENGLE. 1991. Effects of hemolysis and storage on quantification of hormones in blood samples from dogs, cattle, and horses. *Am. J. Vet. Res.* 52(7): 1075-1080.
- REUSCH, C. E., M. R. LIEHS, M. HOYER, R. VOCHEZER. 1993. Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J. Vet. Int. Med.* 7: 177-182.
- RIJNBEEK, A., A. VAN WEES, J. A. MOL. 1988. Assessment of two tests for the diagnosis canine hyperadrenocorticism. *Vet. Rec.* 122: 178-180.
- ROBERTS, S. J. 1986. Gestation and pregnancy diagnosis in the mare. In: *Current Therapy in Theriogenology*. Equine. Morrow, D.A., (ed.). W.B. Saunders. Philadelphia, USA.
- ROMAGNOLI, S. E. 1991. Canine cryptorchidism. *Vet. Clin. North Amer. Small Anim. Pract.* 21: 533-544.
- ROOT, M. V., S. D. JOHNSTON. 1994. Basics for a complete reproductive examination of the male dog. *Sem. Vet. Med., Surg. (Small Animal)*. 9: 41-45.
- SELMAN, P. J., J. A. MOL, G. R. RUTTEMAN, A. RIJNBEEK. 1994. Progestin treatment in the dog. I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis. *Eur. J. Endocrinol.* 131: 413-421.
- St. GERMAIN, D. L. 1994. Iodothyronine deiodinases. *Trends Endocrinol. Metab.* 5: 36-42.
- THODAY, K. L., C. T. MOONEY. 1992. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet. Rec.* 131: 257-264.
- VAHDAT, F., J. P. HURTGEN, H. L. WHITMORE, B. E. SEQUIN, S. D. JOHNSTON. 1981. Decline in assayable progesterone in bovine plasma: Effect of time, temperature, anticoagulant, and preence of blood cells. *Am. J. Vet. Res.* 42: 521-522.
- WALLACE, M. S. 1992. Infertility in the male dog. *Problems Vet. Med.* 4: 531-544.
- VAN HAAFTEN, B., S. J. DIELEMAN, A. C. OKKENS, A. H. WILLEMSE. 1989. Timing the mating of dogs on the basis of blood progesterone concentration. *Vet. Rec.* 125: 524-526.
- VAN LIEW, C. H., D. S. GRECO, M. D. SALMAN. 1997. Comparison of results of adrenocortico-tropic hormone stimulation and low-dose dexamethasone suppression test with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995). *J.A.V.M.A.* 21: 322-325.
- YALOW, R. S. 1985. Radioimmunoassay of Hormones. In: *Textbook of Endocrinology*. 2nd ed. Wilson, J.D. & Foster, D.W. (eds.). W.B. Saunders. Philadelphia, USA.
- YALOW, R. S., S. A. BERSON. 1960. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39: 1157-1175.
- YEH, P. M. 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Rev.* 81: 1097-1142.
- ZENOBLE, R. D., R. J. KEMPPAINEN. 1987. Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in healthy dogs. *J.A.V.M.A.* 191: 685-688.
- ZERBE, C. A. 2000. Differentiating tests to evaluate hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Small Animal/Exotics* 22: 149-158.